

436,133

29 MAR. 1971



Case: FARMACO EPATOPROTEETTORE

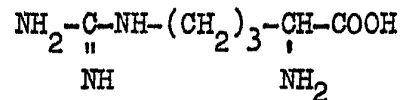
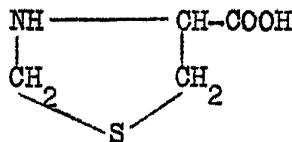
Int. Cl.: C07D //A61K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TIAZOLIDIN-4-CARBOXILATO DE ARGININA", a favor de la firma italiana POLI Industria Chimica S.p.A., residente en Piazza Agrippa 1, MILAN (Italia).

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento tiene por objeto el tiazolidin-4-carboxilato de arginina de la fórmula I



5.

(I)

dotado de una interesante actividad hepatoprotectora.

10. Como se sabe, el ácido tiazolidin-4-carboxílico es una sustancia fisiológica que, atacada por una enzima mitocondrial específica, el ácido tiazolidin-carboxílico-dehidrogenasa, se transforma en la N-formilcisteina, la cual por hidrólisis sucesiva da cisteina. Este aminoácido sulfurado es un elemento esencial de la función enzimática del hígado. Es sabido también que

29 MAR.



la arginina se utiliza desde hace tiempo para prevenir o reducir los síntomas de la amonoemia, comunmente presentes en la insuficiencia hepática.

5. Sin embargo no era previsible que la sal de la fórmula (I), derivada de estos dos componentes presentase un efecto terapéutico globalmente superior al de cada uno de los dos componentes citados.

10. La nueva sal objeto del presente invento está dotada de extrema solubilidad en agua y puede utilizarse por consiguiente, además de por vía oral, por vía parenteral.

15. El compuesto puede obtenerse salificando un mol de ácido tiazolidin-4-carboxílico con un mol de arginina en los disolventes polares más comunes como alcoholes, cetonas, amidas alifáticas simples, a una temperatura comprendida entre 20 y 70°C. El producto por ser poco soluble en estos disolventes, se separa en forma de polvo blanco cristalino.

20. También es posible utilizar el agua como disolvente y, en tal caso, el producto puede recuperarse por concentración de la solución y separación azeotrópica de la última cantidad de agua mediante disolventes, capaces de formar con ésta sistemas binarios o ternarios.

25. Los ejemplos que siguen ilustran la preparación del compuesto objeto del presente invento sin limitar en modo alguno su alcance.

EJEMPLO 1

40 g (0,30 m) de ácido tiazolidin-4-carboxílico y 53 g (0,32 m) de arginina se suspenden a 20° C en 400 cc



de etanol y 100 cc de metanol. Se calienta la mezcla a 67° durante 6 horas con agitación, luego se enfría a 20°; se filtra, se lava el producto con etanol y se seca a 40°C. Se obtienen 89 g (97%), punto de fusión 182-183°C. Peso equivalente con HClO₄ N/10 en ácido acético an. = 104,6.

Análisis elemental

para C₁₀H₂₁N₅O₄S Calculado: C 39,07 H 6,88 N 22,78
Hallado: 39,30 6,70 23,00

10. EJEMPLO 2

20 g de ácido tiazolidin-4-carboxílico (0,15m) y 26,5 g (0,16m) de arginina se disuelven en 50 cc de H₂O a la temperatura del ambiente. Se adiciona a la solución 250 cc de tolueno y se calienta con fuerte agitación en reflujo con separador continuo de agua hasta que se ha recogido el teórico de ésta. Se enfría la suspensión y después de alguna hora a la temperatura del ambiente se filtra el producto, se lava con etanol y se seca a 40°C, obteniéndose 46g (98%) de producto, punto de fusión 182-183°C.

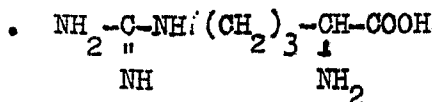
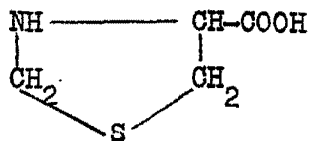
- . -

N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 42599 A/74 del 29 de marzo de 1974.

1.- Procedimiento para la preparación de tiazolidin-4-carboxilato de arginina, de la fórmula (I)

29 MAR. 1975



- que constituye el principio activo en fármacos para la cura de
5. afecciones hepáticas, caracterizado por el hecho de que se hacen reaccionar a una temperatura comprendida entre alrededor de 20 y alrededor de 65°C, suspensiones equimoleculares de ácido tiazolidin-4-carboxílico y arginina en dos solventes no acuosos, preferentemente polares, y porque se aísla,
10. con métodos de por sí conocidos, la sal así obtenida.

- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en una variante de su realización por el hecho de que se hacen reaccionar soluciones acuosas equimoleculares de ácido tiazolidin-4-carboxílico y arginina y porque de la
15. solución así obtenida se aísla la sal con métodos de por sí conocidos.

3.- Procedimiento para la preparación de tiazolidin-4-carboxilato de arginina.

- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva compuesta de 4 hojas foliadas y escritas
20. a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 MAR. 1975

p.a.

JAIMESERRA

P. P.

Firmado: JOSÉ L. MORA

mlm.